

ÉVALUATION D'UNE DEMANDE D'AJOUT À LA LISTE DES MÉDICAMENTS par Kilian Roch-Dupland et Briana Gazeau, étudiantes en pharmacie Supervision : Sylvie Desgagné, pharmacienne Révision le 24 novembre 2023 par D ^{re} Myriam Gagnon, pharmacienne							
Noms générique et commercial	Abobotulinumtoxin A (Dysport Therapeutic^{MD})						
Indications approuvées par Santé Canada	#DIN : 02387735 Indications <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement de la dystonie cervicale (torticolis spasmodique) ; ▪ Traitement symptomatique de la spasticité focale touchant les membres supérieurs et inférieurs chez les patients de 2 ans et plus. 						
Liste de médicaments – Établissements	Inscrits aux listes avec critères <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Dysport Thérapeutic^{MD}</td> <td>Traitement de la dystonie cervicale et d'autres conditions graves de spasticité.</td> </tr> <tr> <td>Botox^{MD}</td> <td>Traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme, du strabisme et d'autres conditions graves de spasticité.</td> </tr> <tr> <td>Xeomin^{MD}</td> <td>Traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme et d'autres conditions graves de spasticité.</td> </tr> </table>	Dysport Thérapeutic ^{MD}	Traitement de la dystonie cervicale et d'autres conditions graves de spasticité.	Botox ^{MD}	Traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme, du strabisme et d'autres conditions graves de spasticité.	Xeomin ^{MD}	Traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme et d'autres conditions graves de spasticité.
Dysport Thérapeutic ^{MD}		Traitement de la dystonie cervicale et d'autres conditions graves de spasticité.					
Botox ^{MD}		Traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme, du strabisme et d'autres conditions graves de spasticité.					
Xeomin ^{MD}	Traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme et d'autres conditions graves de spasticité.						
Indication(s) de remboursement RAMQ							
Listes de médicaments CIUSSS	OnabotulinumA Botox ^{MD} 50 unités poudre injectable et 100 unités poudre injectable FC-EX FC-CU : Fissure anale réfractaire au traitement médical						
Compareurs	OnabotulinumA (Botox ^{MD}) : comparatif 1 IncobotulinumA (Xeomin ^{MD}) : comparatif 2						
Posologie	Dose médiane pour l'adulte (dystonie cervicale) : 500U Enfant : 10U/kg ou 15U/kg						
	Posologie comparatif #1	Posologie comparatif #2					
	160 U	200 U					
Appréciation des données d'efficacité (Résultats principaux) -en comparaison avec Botox et Xéomin	Historique des données <u>Rapport de l'INESSS de 2017</u> Pour la dystonie cervicale , l'abobotulinumtoxinA [DYSPO ^{RT} ®] à 500 U est plus efficace que le placebo (mais pas de preuve de supériorité p/r à onabotulinumtoxinA [BOTOX]). La tolérance est bonne et le profil d'effets indésirables ressemble à l'onabotulinumtoxinA [BOTOX]. <u>Conclusion</u> : Données insuffisantes pour conclure si l'efficacité de [DYSPO ^{RT}] est comparable ou non à celle de [BOTOX] pour l'indication dystonie cervicale . <u>Rapport de l'INESSS de 2018</u> Pour la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte, l'abobotulinumtoxinA [DYSPO ^{RT}] à 500 U et 1000 U est plus efficace que le placebo, mais les capacités fonctionnelles restent inchangées. La molécule demeure bien tolérée. Absence de donnée comparative. <u>Conclusion</u> : Données insuffisantes pour conclure sur l'efficacité et l'innocuité de [DYSPO ^{RT}] par rapport aux autres préparations de toxine botulinique de type A.						

Appréciation des données d'efficacité (suite)

Rapport de l'INESSS de janvier 2019

▪ **Dystonie cervicale**

Des données ont permis à l'INESSS de conclure que l'effet de l'abobotulinumtoxinA (Dysport^{MD}) sur la dystonie cervicale est modeste, mais comparable entre les toxines. L'effet est court (moins de 3 mois) pour la moitié des patients sous Dysport^{MD}. Les doses médianes reçues sont de 500 U pour l'abobotulinumtoxinA et de 160 U pour l'onabotulinumtoxinA (Botox^{MD}) (3 :1). À noter que les données comparatives avec l'incobotulinumtoxinA [Xeomin^{MD}] n'ont pas été prises en compte, car l'échantillon a été jugé trop faible, inférieur à 3% du nombre de patients. Une des critiques de l'INESSS est que les doses reçues sont extrêmement hétérogènes et les points d'injections très variés (de 1 à 34).

L'INESSS conclut donc que « *l'ensemble de ces résultats porte à croire qu'il y a peu de différence entre les effets des différentes toxines botuliniques sur la réduction des symptômes de la dystonie cervicale chez les adultes.* ».

▪ **Spasticité des membres supérieurs chez l'adulte**

Étude observationnelle fournie par le fabricant, essai prospectif, multicentrique et international en situation réelle d'utilisation.

Les patients inclus souffraient de spasticité focale à la suite d'un AVC. Les choix de doses, posologies et lieux d'injection sont laissés au choix du prescripteur pour correspondre aux pratiques cliniques en vigueur. Étude évaluée par le score Goal Attainment Scaling (GAS) au moins 3 mois après le dernier cycle. Secondairement, la réduction de la spasticité était évaluée par la Modified Ashworth Scale (MAS) sur des groupes musculaires donnés. Le rapport de l'INESSS rappelle que la qualité méthodologique est faible, la population masculine est prédominante et la majorité avait déjà reçu des injections de toxine botulinique. Les patients n'ont suivi qu'un cycle d'injection.

Conclusion: Les données montrent une atteinte des objectifs (principal et secondaire) dans plus de 75% des cas. Les résultats entre l'abobotulinumtoxinA (Dysport^{MD}) et l'onabotulinumtoxinA (Botox^{MD}) sont comparables dans la spasticité focale des membres supérieurs. Il s'agit toutefois de données de qualité méthodologique faible.

▪ **Spasticité des membres inférieurs chez l'enfant (2 à 17 ans)**

Les données étudiées par l'INESSS proviennent d'un essai à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un cycle de traitement à deux teneurs d'abobotulinumtoxinA (Dysport^{MD}) à 10 U/kg ou à 15 U/kg, chez des enfants de 2 à 17 ans présentant un pied équin dynamique associé à un diagnostic de paralysie cérébrale. L'échelle utilisée pour mesurer l'impact est le score MAS, un mois après la dernière injection et à 3 mois. L'INESSS mentionne que la qualité méthodologique est bonne et la répartition est adéquate. La population à l'étude est représentative de la clientèle traitée pour cette indication au Québec. La conclusion est à l'effet que les données montrent une diminution de la tonicité musculaire avec amélioration de l'état général du patient (évalué par Physician's Global Assessment) chez les patients dont la spasticité des membres inférieurs est traitée par abobotulinumtoxinA (peu importe la dose) par rapport au placebo.

Conclusion: Malgré que les données disponibles ne permettent pas de nous renseigner sur l'efficacité comparative de l'abobotulinumtoxinA par rapport aux autres toxines, les experts s'entendent pour dire que la cause et/ou la localisation de la spasticité ainsi que l'âge du patient influencent peu la réponse au traitement. Il est donc raisonnable de croire qu'il y a peu de différence entre les effets des différentes toxines botuliniques pour la spasticité focale des membres inférieurs chez les enfants tout comme pour l'adulte.

Données d'innocuité - effets indésirables	<p>Les données chez l'adulte montrent une innocuité comparable entre abobotulinumtoxinA et l'onabotulinumtoxinA. D'après l'étude Delgado de 2016, on retrouve moins d'effets indésirables chez les enfants traités par l'abobotulinumtoxinA à 10 U/kg que ceux traités avec 15 U/kg. Les effets indésirables sont principalement la faiblesse musculaire et la douleur au site d'injection. De façon générale, il semble bien toléré et aucun enjeu d'innocuité n'a été décelé. De plus, l'incidence des effets indésirables tend à diminuer à chaque cycle de traitement alors que la dose utilisée reste stable.</p>																																																
Estimation du nombre de patients	<p>Achat de toxines botuliniques de septembre 2022 à 2023</p> <table border="1" data-bbox="591 457 1463 919"> <thead> <tr> <th></th> <th>Botox 100</th> <th>Botox 50</th> <th>Xeomin 100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prix unitaire</td> <td>371,28 \$</td> <td>185,64 \$</td> <td>336,34 \$</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Qté</td> <td>Qté</td> <td>Qté</td> </tr> <tr> <td>Hôpital La Malbaie</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hôpital Baie St-Paul</td> <td>44</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Centre d'hébergement St-Augustin</td> <td>9</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Centre d'hébergement Christ-Roi/IRD PQ</td> <td>858</td> <td>42</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Hôpital régional de Portneuf</td> <td>5</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <th>Botox 100</th> <th>Botox 50</th> <th>Xeomin 100</th> </tr> <tr> <td>CIUSSS quantité</td> <td>919</td> <td>43</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>CIUSSS coût (\$)</td> <td>341 206,32</td> <td>7 982,52</td> <td>11 771,90</td> </tr> </tbody> </table>		Botox 100	Botox 50	Xeomin 100	Prix unitaire	371,28 \$	185,64 \$	336,34 \$		Qté	Qté	Qté	Hôpital La Malbaie	3			Hôpital Baie St-Paul	44			Centre d'hébergement St-Augustin	9	1		Centre d'hébergement Christ-Roi/IRD PQ	858	42	35	Hôpital régional de Portneuf	5								Botox 100	Botox 50	Xeomin 100	CIUSSS quantité	919	43	35	CIUSSS coût (\$)	341 206,32	7 982,52	11 771,90
	Botox 100	Botox 50	Xeomin 100																																														
Prix unitaire	371,28 \$	185,64 \$	336,34 \$																																														
	Qté	Qté	Qté																																														
Hôpital La Malbaie	3																																																
Hôpital Baie St-Paul	44																																																
Centre d'hébergement St-Augustin	9	1																																															
Centre d'hébergement Christ-Roi/IRD PQ	858	42	35																																														
Hôpital régional de Portneuf	5																																																
	Botox 100	Botox 50	Xeomin 100																																														
CIUSSS quantité	919	43	35																																														
CIUSSS coût (\$)	341 206,32	7 982,52	11 771,90																																														
Estimation des coûts	<p>Selon les analyses de l'INESSS</p> <p>L'impact budgétaire net sur 3 ans pour les 3 indications (dystonie cervicale, spasticité des membres supérieurs chez l'adulte et spasticité des membres inférieurs chez l'enfant) est estimé à 215 143\$ au budget de la RAMQ, ce qui est faible. À noter que cette estimation peut être sous-estimée par le fait que l'abobotulinumtoxinA peut être utilisé dans « d'autres conditions graves de spasticité ».</p> <p>Selon les experts de contenu consultés</p> <p>La grande majorité des patients traités au sein de l'établissement demeureront sous onabotulinumtoxinA (jusqu'à 90% d'entre eux). Selon le coût des doses moyennes utilisées en onabotulinumtoxinA par nos cliniciens toutes indications confondues (environ 300 à 400 unités soit de 1113 à 1485\$) et en abobotulinumtoxinA (environ 900 unités soit 1202\$), l'impact budgétaire nous semble rassurant.</p>																																																
Impact CIUSSS	<p>D'un point de vue clinique, l'abobotulinumtoxinA ne démontre pas de preuve d'une supériorité dans le traitement de la spasticité. Les données sont de faible qualité quant à la spasticité des membres supérieurs et la démonstration dans la spasticité des membres inférieurs repose sur un essai de bonne qualité, mais contrôlé par placebo plutôt qu'un comparateur actif. Sa place dans la prise en charge thérapeutique en dystonie cervicale est difficile à estimer compte tenu des grandes différences dans les doses et les sites d'injection.</p> <p>Quant à sa place dans l'algorithme thérapeutique des conditions graves de spasticité, ces indications sont déjà couvertes par les autres toxines botuliniques A utilisées au sein du CIUSSS de façon équivalente. L'abobotulinumtoxinA (Dysport Therapeutic^{MD}) pourrait toutefois constituer une alternative lorsque le traitement avec l'onabotulinumtoxinA (Botox^{MD}) n'est pas possible.</p>																																																

<p>Conclusion et recommandations</p>	<p>L'ensemble des données d'efficacité soutenant l'utilisation des toxines botuliniques dans les indications révisées par l'INESSS (janvier 2019) présente beaucoup d'hétérogénéité en ce qui concerne aussi bien la méthodologie des essais que la dose employée. Il est difficile de comparer l'efficacité de l'abobotulinumtoxinA (Dysport Therapeutic^{MD}) à celle des autres toxines botuliniques puisque le ratio de conversion des unités est incertain. Il n'y a pas de démonstration d'une efficacité supérieure par rapport à l'onabotulinumtoxinA (Botox^{MD}) dans aucune des indications d'intérêt pour le CIUSSS (dystonie cervicale, spasticité des membres.) L'abobotulinumtoxinA (Dysport Therapeutic^{MD}) semble bien toléré et aucun enjeu d'innocuité n'a été décelé.</p> <p>Ainsi, l'abobotulinumtoxinA (Dysport Therapeutic^{MD}) constitue une option thérapeutique supplémentaire pour le clinicien, sans pour autant combler un besoin de santé nouveau. De plus, il n'y a pas de données soutenant une utilisation en deuxième ou troisième intention dans les indications révisées.</p> <p>Nous recommandons l'ajout de cette molécule à la liste des médicaments du CIUSSS pour le traitement de la dystonie cervicale et d'autres conditions graves de spasticité lorsque le traitement avec l'onabotulinumtoxinA (Botox^{MD}) n'est pas possible afin d'offrir une option supplémentaire aux professionnels.</p>
<p>Références consultées</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Extrait d'avis au Ministre, avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Dysport Therapeutic, INESSS, Octobre 2017 - Extrait d'avis au Ministre, avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Dysport Therapeutic, INESSS, Février 2018 - Extrait d'avis au Ministre, inscription avec conditions – Dysport Therapeutic, INESSS, Janvier 2019 - RxVigilance - Micromedex - Web of Science - Medication guides: Highlights of prescribing information – Dysport, Food and Drug Administration, January 2023